

性ステロイドホルモン及び妊娠がリンパ球のインターフェロン産生に及ぼす影響

著者	小野寺 正行
号	2020
発行年	1988
URL	http://hdl.handle.net/10097/20221

氏 名（本籍）	小 ^お 野 ^の 寺 ^{でら} 正 ^{まさ} 行 ^{ゆき}
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 2020 号
学位授与年月日	昭 和 63 年 9 月 14 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭 和 55 年 3 月 獨協医科大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目	性ステロイドホルモン及び妊娠がリンパ球のインターフェロン産生に及ぼす影響
-------------	--------------------------------------

	(主 査)
論文審査委員	教授 矢 嶋 聰 教授 多 田 啓 也
	教授 菅 村 和 夫

論文内容要旨

目 的

妊孕現象は元来成立するはずのない同種移植の成立と考えられる。つまり、胎児は父系の組織適合性抗原をもつ allograft とみなされ、母体からは当然免疫応答により拒絶されるべき運命にある。しかし実際は、母体に許容され一定の期間生着する。このことは何等かの機序により胎児に対する母体の免疫応答が抑制されているためと考えられる。

本研究では、妊孕現象が母体のいかなる免疫学的機序により維持されているかを考える一助として、Ia 抗原などの表面抗原の増強、キラーリンパ球の誘導・活性の促進など免疫応答において重要な役割を担っているインターフェロン- γ (以下 IFN- γ) と、女性の性周期及び妊娠の成立とその維持という reproduction に密接な関係を有する性ステロイドホルモン (以下性ホルモン) とに着目し、ヒト末梢血リンパ球 (以下リンパ球) の IFN- γ 産生に対する性ホルモンの影響について検討した。また、IFN- γ などのリンホカイン誘導因子としての免疫活性をもつインターロイキン 2 (以下 IL2) を投与し、性ホルモンの影響の変化を調べその作用 process についても検討を加えた。

方 法

成人男子・女子および正常妊婦・産褥婦人の末梢血より Ficoll-Conray を用いてリンパ球を分離・採取し、これを溶連菌製剤の OK-432 の $75 \mu\text{g}/\text{ml}$ 刺激で 37°C ・5% CO_2 下で 72 時間培養し得られた培養上清中の IFN- γ 力価を測定した。IFN- γ 力価の測定は、FL 細胞と Sindbis virus を用いた 50% cytopathic effect 阻止法で行い、crystal violet で染色・固定し、OD 490 nm での吸光度を測定し 50% CPE 阻止を与える希釈倍数から標準 IFN- γ を standard とし算出した。性ホルモンは、progesterone・estradiol を $1 \times 10^{-7} \text{mg}/\text{ml}$ から $1 \times 10^{-2} \text{mg}/\text{ml}$ の範囲で培養開始時に添加した。この濃度範囲は性周期・妊娠期間・胎盤付近での性ホルモン濃度を考慮して設定した。また、IL2 は、ヒト recombinant IL2 を用い $100 \text{ IU}/\text{ml}$ の濃度で性ホルモン添加と同時に投与した。

結 果

1. 成人男子・女子及び妊婦・産褥婦人でリンパ球自体の OK-432 刺激による IFN- γ 産生は変らない。
2. 性ステロイドホルモンによる OK-432 刺激のリンパ球 IFN- γ 産生の抑制は、成人男子・

女子及び産褥婦人のリンパ球により異なるパターンを示した。

3. 性ステロイドホルモンによる抑制のパターンの違いから、男子リンパ球と女子リンパ球の反応性に性差のあることが示唆された。

また、女子リンパ球で、分娩直後において反応性の変化が認められた。

4. 男子リンパ球では、性ステロイドホルモンの添加でみられるOK-432刺激のリンパ球IFN- γ 産生の抑制は、IL2の投与により解除された。

5. 女子リンパ球では、progesterone・estradiolとも低濃度でみられるOK-432刺激のリンパ球IFN- γ 産生の抑制はIL2の投与で解除される傾向がみられるものの、より高濃度では抑制が解除されなかった。

以上の如く、OK-432刺激によるリンパ球のIFN- γ 産生における性ステロイドホルモンによる抑制パターンでの性差、女子での分娩直後で観察される抑制の低下、さらに、IL2投与による抑制の解除でみられる男子・女子での相違から考えて、このような女子リンパ球の反応性の特殊性が母体の免疫学的機構の上で妊娠の成立・維持に有益に作用しているものと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

移植免疫学的見地から、妊娠現象は本来成立するはずのない同種移植の成立である。母体におけるこのメカニズムの免疫学的な解析が様々な観点から加えられている。また、妊娠の成立・維持に重要な因子のひとつである性ステロイドホルモンの免疫的作用については、特に生理的濃度で一定の見解が今だ得られてない。一方、近年のインターフェロンに関する研究の進歩で特にインターフェロン γ が複雑な免疫応答の制御に重要な役割を演じていることが明らかとなり注目されている。

このため本研究では、OK-432をmitogenとしてヒト末梢血リンパ球のインターフェロン γ 産生に着目し、その産生能を成人男子・女子、正常妊婦・産褥婦人で検討している。

また、性ステロイドホルモンの中でEstradiol, Progesterone に着目し、両ホルモンの妊娠時期をも考慮した生理的濃度における免疫的作用をリンパ球のインターフェロン γ 産生への影響の面から、成人男子・女子及び正常産褥婦人で比較・検討を加えている。さらに、免疫的に重要なリンホカインであるインターロイキン2を用い性ステロイドホルモンの影響の変化を調べ、その作用processへも若干の検討を加えている。その結果、インターフェロン γ 産生能は妊婦・産褥婦人であっても成人男子・非妊娠女子と何ら変らぬことを明らかにした。また、性ステロイドホルモンはリンパ球のインターフェロン γ 産生には抑制的に働くものと考えられ、さらにその抑制パターンには性差が存在することを示した。女子リンパ球にみられるこの抑制パターンは、妊娠の成立・維持での性ステロイドホルモン動態と考え合せたとき非常に合目的であること示した。さらに産褥婦人リンパ球では、成人男子とも、成人女子とも異なる抑制パターンを示し、短期間のダイナミックなホルモン変化も重要な因子になる可能性を示唆している。また、インターロイキン2を加えた性ステロイドホルモンの影響の変化を検討することは、先に述べた抑制パターンでみられた性差は、男子・女子リンパ球で性ステロイドホルモンの作用processが異なるためであるということを示している。

以上のように本論文は、性ステロイドホルモンからリンパ球のインターフェロン γ 産生は抑制を受け、かつその反応性に性差のあることを立証した最初の研究である。よって、本論文は学位授与に相当するものとする。